



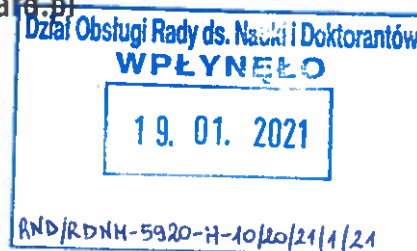
NARODOWY INSTYTUT KARDIOLOGII
Stefana kardynała Wyszyńskiego
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY

ul. Alpejska 42
04-628 Warszawa (Anin)
www.ikard.pl

Samodzielna Pracownia Medycyny Nuklearnej

Dr hab. n. med. Anna Teresińska, prof. inst.
Kierownik Pracowni

tel.: +48 22 343 4281, fax: +48 22 343 4513, e-mail: a.teresinska@ikard.pl



Warszawa, 14 -01-2021r.

OCENA

całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego oraz organizacyjnego
dr n. med. Ewy J. Bialek
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

1 . Dane o Kandydatce oraz przebieg pracy naukowo-zawodowej

Doktor nauk medycznych Ewa Bialek ukończyła z wyróżnieniem II Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie w 1997 r. Staż podyplomowy odbyła w Centralnym Szpitalu Klinicznym Wojskowej Akademii Medycznej w Warszawie. W 2000 r. uzyskała dyplom specjalisty pierwszego stopnia w zakresie medycyny nuklearnej, w 2009r. - dyplom specjalisty w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej i w 2018 r. - dyplom specjalisty w dziedzinie medycyny nuklearnej.

Od 2001r. posiada Certyfikat Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego w zakresie badań ultrasonograficznych

Stopień naukowy doktora nauk medycznych Habilitantka uzyskała w 2003r., uchwałą Rady II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie, na podstawie rozprawy pt. „Przydatność współczesnej ultrasonografii w diagnostyce guzów ślinianek”. Obrona rozprawy poprzedzona była studiami doktoranckimi w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie w latach 1998-2002.

Od 2002 roku Dr Ewa Bialek jest zatrudniona w tym Zakładzie (obecnie jest to Zakład Diagnostyki Obrazowej Wydziału Medycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego), prowadząc działalność dydaktyczną na podstawie umów cywilnoprawnych. Równocześnie, od 2002 r. jest zatrudniona w Zakładzie Diagnostyki Ultrasonograficznej z Pracownią Mammografii Wojewódzkiego Szpitala Bródnowskiego (obecnie: jest to Mazowiecki Szpital Bródnowski w Warszawie Sp. z o.o.).

Ponadto, w 2010 roku Habilitantka pracowała w Pracowni Rezonansu Magnetycznego Instytutu Reumatologii w Warszawie, a w latach 2014-2019 była wolontariuszką w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Wojskowego Instytutu Medycznego w Centralnym Szpitalu Klinicznym MON w Warszawie.

Dr Ewa Bialek, przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora, odbyła 14 tygodni stażu kliniczno-naukowego lub klinicznego w 2 zakładach radiologii i na 2 oddziałach kardiologicznych w Wielkiej Brytanii, Niemczech i Włoszech. Wcześniej po doktoracie, odbyła 3 miesiące stażu naukowego w zakładzie radiologii w Busto Arsizio we Włoszech i 2 miesiące stażu naukowego w klinice radioterapii szpitala

uniwersyteckiego w Berlinie, a w 2019 r. - 10 dni stażu kliniczno-naukowego w zakładzie radiologii i medycyny nuklearnej szpitala uniwersyteckiego w Magdeburgu.

2. Aktywność naukowa

2a. Sumaryczny dorobek naukowy

Na podstawie analizy bibliometrycznej przygotowanej przez Bibliotekę Główną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, na dzień 11.02.2020r., na dorobek naukowy Dr Ewy Bialek składa się z 40 następujących publikacji, w tym 27 opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora:

- **13 pełnotekstowych prac oryginalnych** (łączna punktacja MNiSW=305), w tym 8 prac opublikowanych w czasopismach posiadających Impact Factor o łącznej punktacji IF=13,324; Habilitantka jest pierwszym autorem 10 z tych prac

- **6 opisów przypadków** (łączna punktacja MNiSW=55), w tym 1 praca opublikowana w czasopiśmie posiadającym Impact Factor =0,859; Habilitantka jest pierwszym autorem 5 z tych prac

- **21 prac poglądowych** (łączna punktacja MNiSW=118), w tym 1 praca opublikowana w czasopiśmie posiadającym Impact Factor =2,344; Habilitantka jest pierwszym autorem 11 z tych prac

Sumaryczny Impact Factor publikacji Habilitantki wynosi 16,527 i w całości został zgromadzony po doktoracie. Łączna punktacja MNiSW wynosi 478.

Po wyłączeniu 4 prac, które składają się na osiągnięcie naukowe, IF=10,481 a punktacja MNiSW=286.

Według bazy Scopus z dn. 11.02.2020, liczba cytowań wynosi 273 (bez autocytowań), a indeks Hirscha wynosi 6.

Wg wykazu osiągnięć przygotowanego przez Habilitantkę, Dr Bialek jest współautorem 59 streszczeń (28 ze zjazdów międzynarodowych i 31 ze zjazdów krajowych), w tym 40 po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, i z pierwszym autorstwem w 40 abstraktach.

Habilitantka była głównym wykonawcą promotorskiego projektu badawczego KBN z 2001 r., związanego z doktoratem, pt. „Przydatność współczesnej ultrasonografii w diagnostyce guzów ślinianek” oraz kierownikiem projektu badawczego KBN z 2003 r., zatytułowanego „Kompleksowa diagnostyka ultrasonograficzna powierzchownych węzłów chłonnych”.

W latach 2004-2014 Habilitantka uzyskała 4 nagrody za działalność naukową na polu ultrasonografii: 2-krotnie nagrodę Towarzystwa Radiologicznego Ameryki Północnej (RSNA) oraz nagrodę Włoskiego Towarzystwa Ultrasonografii w Medycynie i Biologii (SIUMB) za prace zjazdowe oraz w 2007 r. - Nagrodę Naukową II stopnia Rektora Akademii Medycznej w Warszawie za osiągnięcia naukowe w dziedzinie zastosowania USG w diagnostyce laryngologicznej.

W podsumowaniu, sumaryczny dorobek naukowy Dr Ewy Bialek jest znaczący. Składa się z 39 publikacji, przy czym Habilitantka jest pierwszym autorem 26 artykułów (tj. prawie 70%); 70% artykułów powstało po doktoracie.

2b. Aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej

W Autoreferacie, Habilitantka wykazała współpracę naukową, prowadzoną w przeszłości lub aktualnie, z 4 jednostkami naukowymi w Polsce i z 1 uniwersytetem zagranicznym.

Współpraca z Kliniką Otolaryngologii CMKP, prowadzona od 1999r. dotyczy diagnostyki ultrasonograficznej w laryngologii. Współpraca ta, jedynie w latach 2000-2006 owocowała publikacjami

naukowymi (sześcioma) i wystąpieniami na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych (siedmioma).

Współpraca z Kliniką Chirurgiczną oraz Samodzielną Pracownią Patomorfologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, prowadzona była w latach 2000-2008 i dotyczyła diagnostyki chorób węzłów chłonnych, w tym chłoniaków, z wykorzystaniem pojawiających się nowych technik obrazowania w ultrasonografii. Efektem tej współpracy były w latach 2004-2012 cztery publikacje naukowe (w tym jedna w czasopiśmie z IF=2,103) i 10 doniesień na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych.

Współpraca z Zakładem Radioterapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego Charité w Berlinie (Klinik für Strahlenheilkunde, Charité, Campus Virchow, Berlin), wiązała się z 3-miesięcznym stażem naukowym Habilitantki w 2005 r. w ramach programu Leonardo da Vinci Unii Europejskiej i dotyczyła wyboru badań do planowania radioterapii przerzutów nowotworowych do wątroby. Rezultatem współpracy była publikacja naukowa w 2008 r. w czasopiśmie z IF=3,005.

Trwająca od 2014 r. **współpraca z Zakładem Medycyny Nuklearnej Wojskowego Instytutu Medycznego CSK MON w Warszawie** dotyczy diagnostyki onkologicznej. Głównym dotychczasowym tematem była analiza metabolizmu znakowanej radioaktywnie choliny i korelacji jej wychwytu z innymi wskaźnikami w badaniach PET łączonych z niskodawkową tomografią komputerową. Rezultatem współpracy jest 1 publikacja naukowa w 2020 r. w czasopiśmie z IF=0,928 oraz 1 wystąpienie na międzynarodowej konferencji naukowej.

Prowadzona od 2017 r. **współpraca z Zakładem Pozytonowej Tomografii Emisyjnej i Diagnostyki Molekularnej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu** dotyczyła dotychczas zastosowania badań PET łączonych z multimodalnym rezonansem magnetycznym lub z tomografią komputerową w diagnostyce onkologicznej. Owocem współpracy jest 5 publikacji (w tym wszystkie 4 wchodzące w skład osiągnięcia naukowego) oraz 5 doniesień na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych.

Podsumowując, Habilitantka wykazuje aktywność naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej, w przeszłości prowadzoną także w zagranicznym szpitalu uniwersyteckim. Od 2014 r. jest to aktywna współpraca z dwoma ośrodkami PET i można ją uznać za istotną, mierząc 6 wspólnymi publikacjami w czasopismach z IF oraz 6 doniesieniami na konferencjach.

3. Osiągnięcie naukowe

Przedstawionym do oceny, jako osiągnięcie naukowe, jest pakiet 4 artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych, opatrzone wspólnym tytułem: „Wybrane pułapki w badaniach multimodalnych PET/MR całego ciała z zastosowaniem ligandu - PSMA znakowanego radioaktywnym galem-68 w diagnostyce onkologicznej”. Na cykl składają się następujące pozycje:

1. Bialek EJ, Malkowski B. Celiac ganglia: can they be misinterpreted on multimodal 68Ga-PSMA-11 PET/MR? Nucl Med Commun. 2019; 40: 175-84. [IF 1,465; Punkty MNiSW 40]

2. Bialek EJ, Malkowski B. The “question-mark ” MR anatomy of the cervico-thoracic ganglia complex: can it help to avoid mistaking it for a malignant lesion on 68Ga-PSMA-11 PET/MR? Radiol Oncol. 2019; 53: 407-14. [IF 1,846; Punkty MNiSW 70]

3. Bialek EJ, Malkowski B. Is the level of diffusion restriction in celiac and cervico-thoracic sympathetic ganglia helpful in their proper recognition on PSMA ligand PET/MR? Nuklearmedizin-Nuclear Medicine. 2020; doi: 10.1055/a-1079-3855 [Epub ahead of print] [IF 1,270; Punkty MNiSW 40]

4. Bialek EJ, Malkowski B. Are superior cervical sympathetic ganglia avid on whole body 68Ga-PSMA-11 PET/magnetic resonance?: a comprehensive morphologic and molecular assessment in patients with prostate cancer. Nucl Med Commun. 2019; 40:1105-11. [IF 1,465; Punkty MNiSW 40]

Wykazane prace zostały opublikowane w ostatnich dwóch latach, tj. 16-17 lat po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, w recenzowanych anglojęzycznych czasopismach międzynarodowych o wskaźnikach oddziaływania IF od 1,270 do 1,846. Sumaryczny IF publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 6,046, a łączna punktacja MNiSW wynosi 190.

Wszystkie 4 publikacje są pracami oryginalnymi dwóch autorów, Habilitantka w każdej z nich jest pierwszym autorem (drugim autorem jest dr hab. n. med. Bogdan Małkowski, Koordynator Zakładu Medycyny Nuklearnej Centrum Onkologii w Bydgoszczy). Do każdej publikacji, Kandydatka przedłożyła oświadczenie własne oraz oświadczenie współautora określające wzajemny wkład w powstanie publikacji, potwierdzające możliwy do wyodrębnienia indywidualny wkład Kandydatki. Udział Habilitantki we wszystkich publikacjach był znaczący i polegał głównie na opracowaniu koncepcji pracy, zaplanowaniu rodzaju i charakteru danych, wyborze kryteriów i metod analizy, ocenie badań pod kątem wyznaczonych danych, interpretacji wyników, wykonaniu obliczeń statystyki opisowej, wyciągnięciu wniosków, napisaniu manuskryptu. Udział drugiego autora polegał głównie na stworzeniu warunków do powstania pracy przez umożliwienie korzystania z infrastruktury Zakładu Medycyny Nuklearnej CO w Bydgoszczy oraz z wyników badań PET/MR pacjentów, a także na nadzorowaniu zbierania danych.

Wszystkie publikacje mają charakter retrospektywny. Oparte zostały na badaniach PET/MR z wykorzystaniem Ga-68-PSMA, wykonanych w latach 2015-2018, u mężczyzn z podejrzeniem pierwotnego raka prostaty - skierowanych dla wykluczenia lub oceny stopnia zaawansowania raka prostaty, lub u mężczyzn po przebytym leczeniu raka prostaty - skierowanych dla wykluczenia wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych. Publikacje dotyczą mieszanych jw. grup pacjentów o liczebnościach od 89 do 217.

Celem publikacji była łączna ocena: gromadzenia PSMA w zwojach współczulnych w badaniu PET oraz cech morfologicznych zwojów (kształtu i wielkości) a także lokalizacji w obrazowaniu MR T1- i T2-zależnym. W 4-ej publikacji, w badaniu MR wykorzystano dodatkowo wyniki obrazowania dyfuzyjnego DWI (ang. Diffusion Weighted Imaging). Publikacja 3-cia dotyczyła prawie wyłącznie wyników obrazowania dyfuzyjnego MR.

Celami nadrzędnymi były: 1) określenie tych cech zwojów współczulnych, które mogą sprzyjać pomyłce diagnostycznej z nieprawidłowym wychwytem w węzłach chłonnych, czyli mylnie wskazywać na proces złośliwy obejmujący węzły, oraz 2) wskazanie sposobów uniknięcia powyższych fałszywie dodatnich pułapek diagnostycznych, w badaniach multimodalnych PET/MR z zastosowaniem radioligandu Ga-68-PSMA.

W pierwszej publikacji przedłożonego przez Habilitantkę cyklu, oceniono gromadzenie radioligandu PSMA w badaniu PET w zwojach trzewnych oraz przeprowadzono bardzo szczegółową ocenę kształtu, wielkości i lokalizacji zwojów trzewnych w badaniu MR.

Uznany za mylący kształt zwoju trzewnego (guzkowy, owalny lub podłużny) w badaniu MR obserwowano u 69% osób. Podwyższone gromadzenie PSMA w zwojach trzewnych (z wychwytem $SUV_{max} \geq 2$) w badaniu PET, mogące sugerować zmianę o złośliwym charakterze, wystąpiło u większości badanych osób – 75%. Oba czynniki – zarówno mylący kształt zwoju trzewnego, jak i podwyższone gromadzenie radioligandu PSMA, wystąpiły równocześnie u 55% badanych osób.

Wyniki pracy wskazują na możliwość pomyłki diagnostycznej prawidłowego współczulnego zwoju trzewnego z przerzutowym węzłem chłonnym, zarówno w części MR badania multimodalnego, w części PET, jak i po fuzji obu badań. Za kluczową dla uniknięcia pomyłki diagnostycznej uznana została znajomość dokładnej lokalizacji zwojów trzewnych.

Komentarz recenzenta: Zwoje trzewne oceniono w 3 kluczowych pracach wykonanych z wykorzystaniem techniki PSMA-PET/CT (praca Krohna z 2015r, praca Kanthana z 2017r. oraz praca Rischpler z 2018r.).

W wymienionych pracach, zauważalny wychwyt PSMA w węzłach trzewnych wykazano u 84-89% pacjentów i u tych pacjentów wychwyt wyrażony jednostkami SUV_{max} wynosił średnio od 2,6 do 3. Pierwsza

w cyklu *Habilitantki* publikacja nie wnosi jakościowo nowej wiedzy do zgromadzonych już wcześniej informacji o wychwycie PSMA w zwojach trzewnych - powtarza, że wychwyt b. często w nich występuje i że często jest istotnie podwyższony. Uzyskane przez *Habilitantkę* wyniki ilościowe badania PET są nieporównywalne z wynikami ww. prac, dlatego że śr. wartość wychwytu radioizotopu, wyrażona jako SUVmax, liczona była dla wszystkich zwojów inwizyjnych w obrazach MR (stąd wartość SUVmax u części pacjentów wynosiła 0) a nie tylko w zwojach o zauważalnym wychwycie PSMA w badaniach PET; w sposób oczywisty ta wartość musi być niższa niż w poprzednich pracach, co nie zostało przez Autorkę zidentyfikowane i mniejszy wychwyt w zwojach trzewnych w stosunku do prac z PET/CT przypisano głównie innej metodzie korekcji osłabienia promieniowania w CT i MR.

Na podstawie analizy kształtów zwojów trzewnych obserwowanych w badaniu MR i ich bardzo częstego podobieństwa do opisywanych wcześniej w piśmiennictwie kształtów trzewnych węzłów chłonnych, łączna konkluzja z pracy głosi, że obraz zwojów trzewnych w badaniu PET/MR (wychwyt PSMA w zwojach plus ich kształt) może być mylnie zinterpretowany jako obraz węzłów chłonnych z przerzutami u ponad połowy pacjentów poddawanych badaniu PSMA-PET/MR. Stąd Autorka wnioskuje, że obrony przed taką błędną diagnozą powinna dostarczyć przede wszystkim wiedza o lokalizacji zwojów trzewnych. Idąc za tym wnioskiem, w pracy wykonano niezwykle szczegółową analizę lokalizacji węzłów trzewnych na podstawie badań MR – względem pnia trzewnego, tętnicy kręzkowej górnej, odnóg przepony, żyły głównej dolnej, nadnerczy, kręgosłupa. W tym zakresie, praca wnosi dodatkowe szczegółowe informacje o lokalizacji współczulnych zwojów trzewnych wykrywanych w badaniu MR.

Celem drugiej publikacji była ocena kompleksu zwojów szyjno-piersiowych w kontekście cech PET i MR. Jest to praca opublikowana w piśmie z najwyższym wskaźnikiem IF. Wychwyt PSMA w zwojach gwiaździstych jest najslabiej zbadany, był wcześniej oceniany tylko w pracy Kanthana, w której wykazano wychwyt jedynie w 54% prawych zwojów i w 74% lewych zwojów w badaniu PET/CT. W pracy Dr Białek, w MR rozpoznano 100% lewych zwojów i 97% prawych zwojów i we wszystkich z nich stwierdzono wychwyt PSMA. Istotnie podwyższony SUVmax ≥ 2 , potencjalnie możliwy do zinterpretowania jako przerzut, stwierdzono w 74% prawych i w 88% lewych zwojów gwiaździstych.

Po wielokrotnych analizach obrazów MR, zdefiniowano charakterystyczny kształt kompleksu zwojów szyjno-piersiowych (przypominający znak zapytania, wykrzyknik, albo element znaku zapytania: kształt nerkowaty lub przecinka). Kierowanie się rozpoznaniem tego oryginalnego kształtu kompleksu zwoju szyjno-piersiowego jako „typowego” w części MR badania multimodalnego, pozwalało przekwalifikować 62% zwojów, które były ocenione jako podejrzane o proces złośliwy na podstawie oceny części PET badania multimodalnego.

Komentarz recenzenta: Wyniki pracy potwierdziły wcześniej opublikowane wyniki Kanthana i wsp. dotyczące badania PET przy użyciu PSMA, wskazujące na możliwość pomyłki diagnostycznej prawidłowego kompleksu współczulnych zwojów szyjno-piersiowych z przerzutowym węzłem chłonnym. Ponadto, praca dostarczyła nową wiedzę w postaci wykrycia charakterystycznego kształtu kompleksu współczulnych zwojów szyjno-piersiowych w części MR badania multimodalnego, który pozwala na zwiększenie trafności prawidłowej identyfikacji tych zwojów w przypadkach, gdy cechy obrazu PET sugerują możliwość przerzutu lub innej zmiany złośliwej.

Trzecia publikacja była rozszerzeniem prac wykonanych w ramach publikacji pierwszej i drugiej. Dotyczyła współczulnych zwojów trzewnych oraz zwojów szyjno-piersiowych i zbadania, czy obrazowanie dyfuzyjne (ang. Diffusion Weighted Imaging, DWI), jako sekwencja obrazowania MR, może być pomocne w prawidłowej identyfikacji zwojów w badaniach całego ciała PET/MR z zastosowaniem PSMA.

W zwojach współczulnych trzewnych u 116 mężczyzn i szyjno-piersiowych u 217 mężczyzn oraz w najmniejszym przerzutowym węźle limfatycznym u 36 mężczyzn z przerzutami raka prostaty, oceniono stopień restrykcyjności dyfuzji, zarówno wizualnie w oparciu o mapy DWI jak i ilościowo na podstawie średnich wartości współczynników ADC (ang. Apparent Diffusion Coefficient).

Wykazano niską restrykcję dyfuzji w ocenie wizualnej map DWI oraz wysokie wartości średnich współczynników ADC w zwojach współczulnych trzewnych i szyjno-piersiowych w ocenie ilościowej, w odróżnieniu od wyższej restrykcji dyfuzji w ocenie wizualnej map DWI oraz istotnie niższych średnich wartości współczynników ADC w przerzutowych węzłach chłonnych.

Komentarz recenzenta: Sekwencja obrazowania zależnego od dyfuzji DWI pozwala na dokładniejszy wgląd w anatomię i biologię badanych struktur w badaniach MR. W bogatokomórkowych złośliwych zmianach nowotworowych dochodzi do ograniczenia ruchliwości cząsteczek wody i ograniczenia dyfuzji. Tkanki takie cechują się wysoką intensywnością sygnału na obrazach DWI i niskimi wartościami współczynnika dyfuzji ADC.

W ciekawej dyskusji, uwzględniającej szereg dotychczas opublikowanych wyników dot. wartości ADC w przerzutowych węzłach chłonnych, Autorka wykazała, że średnie wartości ADC uzyskane w pracy dla badanych zwojów współczulnych są istotnie wyższe od dotychczas opublikowanych średnich wartości dla przerzutów raka prostaty. Przy wszystkich znanych i odnotowanych przez Autorkę ograniczeniach dotyczących jakości pomiarów ADC, wyniki pracy wskazują, że dodatkowa opcja badania MR - w postaci jakościowej i ilościowej oceny restrykcji dyfuzji - może wspomagać diagnostykę różnicową w badaniach PET/MR całego ciała, prowadzoną przy użyciu PSMA, w diagnostyce onkologicznej. Ten wniosek był podawany wcześniej w szeregu prac, ale wg wiedzy recenzenta po raz pierwszy padł on w kontekście różnicowania ze współczulnymi zwojami nerwowymi. Oczywiście wyniki wymagają szerszej weryfikacji.

Celem czwartej publikacji była ocena stopnia intensywności gromadzenia PSMA w zwojach współczulnych szyjnych górnych oraz przestudiowanie ich cech w obrazach rezonansu magnetycznego w badaniach PET/MR. Mimo że w przypadku raka prostaty, który jest obecnie głównym wskazaniem do wykonania badania multimodalnego PET z radioligandami PSMA, tak wysoko położone przerzuty występują relatywnie rzadko, uzasadnieniem dla wykonania pracy są doniesienia o wykrywaniu metodą PSMA-PET również innych nowotworów, w tym nowotworów przelyku i tarczycy. Może to prowadzić w przyszłości do rozszerzenia zastosowań badań PSMA-PET.

Poza oceną gromadzenia radioznacznika w zwojach w badaniu PET, oceną kształtu i lokalizacji węzłów w rutynowym badaniu MR, podobnie jak w poprzedniej pracy cyklu zastosowano ocenę stopnia restrykcji dyfuzji w zwojach, zarówno wizualną w oparciu o mapy DWI oraz mapy ADC, jak i ilościową na podstawie średnich wartości współczynników dyfuzji ADC.

Stwierdzono, że zwoje szyjne górne gromadzą Ga-68-PSMA. Gromadzenie, mierzone wartością SUVmax, było niższe niż w poprzednio zbadanych zwojach trzewnych i szyjno-piersiowych, jednak wyraźną aktywność ($SUV_{max} \geq 2$) obserwowano w ciągle znaczącym odsetku, wynoszącym 38%, zwojów. Uznano, że gromadzenie radioznacznika w zwojach, zwłaszcza w odniesieniu do często spotykanego ich owalnego lub podłużnego kształtu oraz wrażenia średniego do wysokiego stopnia restrykcji dyfuzji w ocenie wizualnej map DWI i ADC, może prowadzić do potencjalnej pomyłki z podejrzanym węzłem chłonnym lub innym guzem w badaniu PET/MR. Natomiast obliczone w pracy średnie wartości ADC dla zwojów szyjnych górnych były zdecydowanie wyższe, niż podawane w pracach innych autorów punkty odcięcia wartości ADC dla różnicowania przerzutów nowotworowych w obrębie szyi od łagodnych węzłów chłonnych. We wnioskach z pracy podano, że główną wskazówką umożliwiającą uniknięcie pomyłki diagnostycznej jest charakterystyczna lokalizacja podejrzanej zmiany. W odniesieniu do techniki obrazowania dyfuzyjnego stwierdzono, że ocena wizualna stopnia restrykcji dyfuzji w zwojach szyjnych górnych powinna być dokonywana z ostrożnością i poparta obiektywnym pomiarem wartości liczbowych dyfuzji na mapach ADC. Jednakże, jak ponownie słusznie podkreślono, nie ma jeszcze opracowanych powtarzalnych, wiarygodnych wartości referencyjnych ADC różnicujących zmiany złośliwe od niezłośliwych a procedura pomiaru wartości ADC nie jest wystandaryzowana.

Komentarz recenzenta: Praca dostarczyła dodatkową wiedzę nt. charakterystycznych cech zwojów współczulnych szyjnych górnych w części MR badania multimodalnego oraz metod oceny wyników badań

MR, które pozwalają na zwiększenie trafności prawidłowej identyfikacji tych zwojów w przypadkach, gdy cechy obrazu PET sugerują możliwość przerzutu lub innej zmiany złośliwej.

Ocena łączna przedstawionego cyklu prac

Problematyka obrazowania nieinwazyjnego, przedstawiona w cyklu 4 prac opatrzonych wspólnym tytułem „Wybrane pułapki w badaniach multimodalnych PET/MR całego ciała z zastosowaniem ligandu - PSMA znakowanego radioaktywnym galem-68 w diagnostyce onkologicznej” jest ważna klinicznie i uzasadniona tym, że zwoje nerwowe mogą zostać mylnie ocenione jako węzły chłonne lub przerzuty odległe w sytuacji, gdy wykazują podwyższony wychwyt radioznacznika Ga-68-PSMA. Są to pierwsze prace w piśmiennictwie poświęcone temu zagadnieniu w oparciu o technologię PET/MR.

Oceniane w pracach pod względem przydatności i ograniczeń metody diagnostyczne są wysokospecjalistyczne i nowoczesne (wykorzystano zapisy badań wykonanych przy użyciu najnowszego rodzaju hybrydowego obrazowania funkcjonalno-anatomicznego - PET/MR, przeprowadzone z wykorzystaniem jednego z najnowszych onkologicznych znaczników pozytonowych - PSMA znakowanego galem-68).

Przedstawione opracowania przeprowadzone przez Dr Białek mają wartość poznawczą, a pozyskana wiedza może mieć implikacje kliniczne służące różnicowaniu węzłów limfatycznych objętych przerzutami raka prostaty od prawidłowych współczulnych zwojów nerwowych.

Powyższy cykl publikacji jest spójny i logiczny.

Należy szczególnie podkreślić, że Habilitantka jest pierwszym autorem każdej z publikacji.

Uwagi zbiorcze dot. osiągnięcia naukowego

Przed zgłoszeniem do publikacji cyklu prac Dr Białek, opublikowany został szereg prac poświęconych często występującemu zwiększonemu wychwytowi Ga-68-PSMA w różnych grupach współczulnych zwojów nerwowych w badaniach PET, co zostało zidentyfikowane jako pułapka diagnostyczna przy opracowywaniu wyników badań PET. Trzy kluczowe publikacje to: praca Krohna z 2015r, praca Kanthana z 2017r. oraz 2-ośrodkowa praca Rischplera z 2018r. W pracy Krohna w grupie 85 pacjentów porównano wychwyt PSMA w zwojach trzewnych z wychwytem w przerzutowych węzłach chłonnych. W pracy Kanthana oceniono wychwyt PSMA w zwojach trzewnych i w zwojach gwiaździstych u 100 pacjentów. W pracy Rischplera oceniono i porównano wychwyt PSMA w zwojach szyjnych, trzewnych i krzyżowych u ponad 400 pacjentów oraz oceniono kształty zwojów, a ponadto porównano wychwyt w zwojach i ich kształt z wychwytem PSMA oraz kształtem sąsiadujących przerzutowych węzłów chłonnych. Wszystkie ww. badania wykonano na aparatach PET/CT, tak więc techniką anatomiczną tworzącą hybrydę z molekularnym badaniem PET była tomografia komputerowa, a nie rezonans magnetyczny. Zatem: podjęty problem kliniczny i tematyka cyklu prac nie są oryginalne - problem został zidentyfikowany i dość szeroko przebadany dla metody PSMA PET/CT. Dlatego, wyniki prac Habilitantki w zakresie izolowanych badań PET przy użyciu tego samego znacznika, polegające na ocenie wychwytu w zwojach współczulnych oraz w węzłach limfatycznych, powinny być porównywalne z wynikami ww. badań. Natomiast, znany z PET i z PET/CT problem kliniczny niewątpliwie wymagał weryfikacji przy stosowaniu metody PET/MR, czego podjęła się Habilitantka. Należało spodziewać się różnic w zakresie wyników badań CT i MR oraz wyników badań hybrydowych PET/CT i PET/MR, a od Habilitantki należało oczekiwać porównania ocenianej techniki PET/MR w stosunku do szerzej zweryfikowanej w omawianym zakresie techniki PET/CT.

Wartość osiągnięcia naukowego jest obniżona przez kilka głównych ograniczeń:

1. Głównym ograniczeniem dla ważności wyników PET, prawidłowo rozpoznanych przez Habilitantkę, a także przez autorów dotychczas publikowanych prac, jest brak histopatologicznego potwierdzenia charakteru struktur uznanych za zwoje współczulne (czy właściwie zostały zidentyfikowane na obrazach PET/MR i czy same nie są zajęte procesem nowotworowym).

2. Wszystkie prace cyklu mają charakter retrospektywny, ale tylko w pierwszej pracy podano, że analiza dotyczy losowo wybranych pacjentów spośród wszystkich zbadanych, z różnych zresztą wskazań, przy użyciu PET/MR i Ga-68-PSMA w okresie ostatnich 2 lat. Nie wiadomo, na jakiej zasadzie byli włączani pacjenci do trzech pozostałych opracowań. Jeśli nie wybiórczo, to dlaczego populacja oceniana w ostatniej publikacji liczyła tylko 89 pacjentów, podczas gdy w publikacji pierwszej – 120, a w trzeciej 217? Jeśli wybiórczo – to jakie były kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów i jaka jest specyficzna charakterystyka grupy pacjentów, których dotyczą wyniki badania (np. wynik w postaci podawanego odsetka pacjentów, u których oceniane struktury nie uwidoczniają się).

3. W przedłożonych pracach brak jest oceny wiarygodności uzyskanych wyników. Poza pierwszą pracę, w metodyce nie podawano kto był obserwatorem wyników, i w trzech kolejnych pracach cyklu odnosi się wrażenie, że pierwszy autor był pojedynczym obserwatorem. Jeśli nawet przyjmie się, że obserwatorów zawsze było dwóch, nie podano, jak uzgadniano ostateczny wynik, jaka była powtarzalność pomiarów każdego obserwatora, ani jaka była zmienność oceny jakościowej i ilościowej pomiędzy obserwatorami. Dołączenie do zespołu autorów profesjonalnego biostatystyka istotnie podniosłoby poziom analizy statystycznej zastosowanej w opracowaniach i zapobiegłoby powyższym słabościom.

4. Niezrozumiałe jest, dlaczego w pracach 1, 2 i 4 nie podano wychwyty PSMA w węzłach chłonnych z przerzutami i nie oceniono go relatywnie do wychwyty w zwojach nerwowych, skoro były to dane bezpośrednio dostępne z tych samych obrazów PET/MR i mogące istotnie wpływać na różnicowanie węzłów od zwojów, co stwierdzono we wcześniej opublikowanych pracach Krohna i wsp. oraz Rischplera i wsp. dla techniki PET/CT.

5. Prace nie dostarczają wyników dowodzących, czy oceniana technika PET/MR jest lepsza, gorsza, bądź porównywalna w zakresie różnicowania zwojów współczulnych i węzłów chłonnych u pacjentów diagnozowanych przy użyciu PSMA - w stosunku do szerzej zweryfikowanej w tym zakresie techniki PET/CT.

Podsumowanie:

Przedstawione do oceny 4 publikacje wykazują szereg istotnych ograniczeń metodycznych, ale spełniają minimalne warunki osiągnięcia naukowego stanowiącego znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne, określone w art. 219 ust. 1. pkt 2b Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2018 poz. 1668 z późn. zm.) - jest to cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, z elementami nowej wiedzy, opublikowanych w czasopiśmie naukowych, które w roku opublikowania artykułu były ujęte w ministerialnym wykazie czasopism naukowych.

4. Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Dr Ewa Bialek uczestniczy w działalności dydaktycznej:

- Od 1999 roku prowadzi wykłady i zajęcia praktyczne dla studentów II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej (obecnie: Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego) oraz dla studentów Oddziału Nauczania w Języku Angielskim;
- Od 2001 roku przeprowadziła 53 wykłady i zajęcia praktycznych na sympozjach, szkoleniach i kursach (w tym na 3 kursach specjalizacyjnych CMKP). Prawie 90% tej aktywności poświęcone było USG i narządom szyi;
- Tematykę tę prezentowała także dwukrotnie jako zaproszony wykładowca podczas zjazdu Europejskiej Federacji Towarzystw Ultrasonografii w Medycynie i Biologii EFSUMB w 2012r. i podczas Zjazdu Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego w 2016r;
- Opublikowała 21 rozdziałów w podręcznikach poświęconych USG, w tym:
 - 8 rozdziałów w podręczniku z 2001 r. zatytułowanym „Diagnostyka ultrasonograficzna tarczycy, przystarczyc i węzłów chłonnych szyi”

- 8 rozdziałów w podręczniku z 2004 r. zatytułowanym „Ultrasonograficzna diagnostyka tarczycy, przystarczyc i węzłów chłonnych szyi”; Habilitantka była też współredaktorem tego podręcznika.

Przyglądając się **działalności organizacyjnej** Dr Białek, można odnotować:

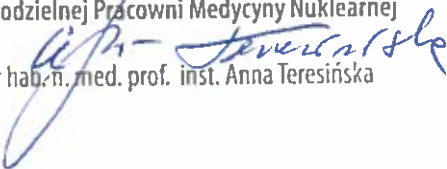
- W 2001 r. była głównym wykonawcą promotorskiego projektu badawczego KBN związanego z doktoratem, i w 2003r., była kierownikiem kolejnego projektu badawczego KBN;
- Jest członkiem 6 krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych, w tym polskiego, europejskiego oraz amerykańskiego towarzystwa radiologicznego i czynnie uczestniczy w ich zjazdach.

Podsumowanie:

Habilitantka od 20 lat prowadzi regularną działalność dydaktyczną, głównie w zakresie USG, w ramach szkolenia przed- i podyplomowego lekarzy.

5. Wniosek końcowy

Na podstawie pozytywnej oceny przedstawionego osiągnięcia naukowego oraz istotnej aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej, a także znaczącej działalności dydaktycznej, stwierdzam, że Habilitantka spełnia wymagania określone w art. 219 ust. 1. pkt 2 i 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2018 poz. 1668 z późn. zm.) i przedstawiam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie dr n. med. Ewy J. Białek do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Kierownik
Samodzielnej Pracowni Medycyny Nuklearnej

Dr hab. n. med. prof. inst. Anna Teresińska

